

Союз Советских
Социалистических
Республик



Государственный комитет
Совета Министров СССР
по делам изобретений
и открытий

ВСЕСОЮЗНАЯ
ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ
БИБЛИОТЕКА МСА

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ. К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(11) 539878

(61) Дополнительное к авт. свид-ву —

(22) Заявлено 04.06.75 (21) 2150345/04

с присоединением заявки № —

(23) Приоритет —

Опубликовано 25.12.76. Бюллетень № 47

Дата опубликования описания 25.01.77

(51) М. Кл.² С 07D 213/56
А 61K 31/44

(53) УДК 547.826.1
(088.8)

(72) Авторы
изобретения

В. Ф. Даниленко, Ф. П. Тринус, В. А. Портнягина,
Т. К. Рябуха и Б. М. Клебанов

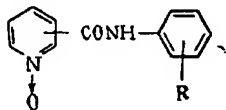
(71) Заявитель

Киевский научно-исследовательский институт
фармакологии и токсикологии

(54) КАРБОКСИФЕНИЛАМИДЫ 1-ОКИСЕЙ НИКОТИНОВОЙ ИЛИ ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ, И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

1

Изобретение относится к новым химическим соединениям, конкретно к карбоксифениламидам 1-окисей никотиновой или изоникотиновой кислоты общей формулы



где R = o-, m-, или p-COONH₂, и способу их получения. Карбоксифениламиды приведенной структуры являются фармакологически активными соединениями, обладающими противовоспалительным, жаропонижающим и анальгезирующим действиями.

Указанные соединения, их свойства и способ получения в литературе не описаны.

Известны карбоксифениламиды никотиновой или изоникотиновой кислоты, однако данных об их противовоспалительной активности в литературе не представлено.

Целью изобретения является синтез карбоксифениламидов 1-окисей никотиновой или изоникотиновой кислоты, которые могут быть использованы для получения лекарственных средств.

Карбоксифениламиды 1-окисей никотиновой или изоникотиновой кислоты приведенной фор-

2

мулы получают конденсацией хлорангидридов 1-окиси никотиновой или изоникотиновой кислоты с o-, m- или p-аминобензойными кислотами. Реакцию проводят в присутствии соединений основного характера, которые связывают выделяющийся хлористый водород. В качестве таких соединений целесообразно применять пиридин, триэтиламин, карбонат натрия.

Реакцию проводят при охлаждении льдом, затем смесь нагревают на кипящей водяной бане в течение часа, после чего оставляют на 12 час при комнатной температуре.

Необходимые для синтеза хлорангидриды 1-окиси никотиновой или изоникотиновой кислоты получают взаимодействием соответствующих 1-окисей пиридинкарбоновых кислот с хлористым тиоилом при нагревании в присутствии катализатора — диметилформамида и без очистки используют в реакции с o-, m- или p-аминобензойными кислотами.

Карбоксифениламиды 1-окисей никотиновой или изоникотиновой кислоты приведенной структуры представляют собой кристаллические вещества, растворимые в диметилформамиде и разбавленных кислотах.

Полученные соединения обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действиями и по этим данным

приближаются к применяемым в клинической практике салицилату и мефенамину натрия. В то же время токсичность полученных ами-

дов в 11—12 раз ниже, чем у мефенамина натрия, и в 2 раза ниже, чем у салицилата натрия, что видно из табл. 1.

Таблица 1

| Соединение, № | Положение амидной группы в пиридиновом кольце | Положение карбоксила в бензольном кольце | Токсичность (ЛД-50), мг/кг | Ингибирование отека, % | | Анальгезия (при термическом раздражении) | Жаропонижающее действие (снижение в °С при молочной лихорадке) |
|--------------------|---|--|----------------------------|------------------------|---------------|--|--|
| | | | | каолинового | формалинового | | |
| I | 3 | 2 | 650 | — | 30,9±6,0 | — | 0,60±0,19 |
| II | 3 | 3 | 1000 | 4,2 | 21,6±7,2 | 40,2±9,8 | 0,70±0,23 |
| III | 3 | 4 | 1600 | 36,9 | 25,8±5,9 | 47,1±8,4 | 0,70±0,34 |
| IV | 4 | 3 | 1500 | 34,2 | 25,2±7,2 | 59,8±8,5 | 1,10±0,18 |
| V | 4 | 4 | 2000 | 26,2 | 41,4±5,0 | 85,9±4,1 | 0,60±0,11 |
| Салицилат натрия | — | — | 650 | 18,4 | 31,4±2,7 | 45,7±6,3 | — |
| Мефенаминат натрия | — | — | 150 | 34,3 | 30,6±7,8 | 55,1±5,0 | 1,20±0,20 |

Пример. Смесь из 13,9 г (0,1 моля) 1-окси никотиновой или изоникотиновой кислоты, 30 мл (0,42 моля) хлористого тионила и 5—10 капель диметилформамида кипятят час с обратным холодильником. Отгоняют избыток хлористого тионила в вакууме водоструйного насоса при 50°, дважды прибавляют по 10 мл сухого бензола и отгоняют в тех же условиях. К остатку прибавляют 50 мл безводного пиридина и при охлаждении льдом и переме-

шивании за час прибавляют 13,7 г (0,1 моля) антралиловой кислоты в 50 мл сухого пиридина. Затем нагревают час на водяной бане, оставляют на ночь при комнатной температуре, отгоняют избыток пиридина и остаток кристаллизуют.

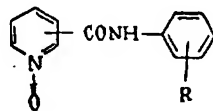
Аналогично получают другие амиды. Свойства полученных соединений приведены в табл. 2.

Таблица 2

| Соединение, % | Положение амидной группы в пиридиновом кольце | Положение карбоксила в фенильном остатке | Выход, % | Температура плавления, °С | Брутто-формула | Найдено N, % | Вычислено N, % |
|---------------|---|--|----------|---------------------------|---|--------------|----------------|
| I | 3 | 2 | 60,7 | 205—7 | C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₄ | 10,86; 10,94 | 10,85 |
| II | 3 | 3 | 61,3 | 265—6 | C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₄ | 10,98; 11,01 | 10,85 |
| III | 3 | 4 | 62,3 | 300—301 | C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₄ | 10,73; 10,65 | 10,85 |
| IV | 4 | 2 | 58,5 | 260—261 | C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₄ | 10,92; 11,02 | 10,85 |
| V | 4 | 3 | 59,5 | 272—273 | C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₄ | 10,93; 11,05 | 10,85 |
| VI | 4 | 4 | 59,3 | 300 | C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₄ | 10,60; 10,65 | 10,85 |

Формула изобретения

1. Карбоксифениламиды 1-оксией никотиновой или изоникотиновой кислоты общей формулы



где R=o-, m-, или p-COOH, обладающие противовоспалительной активностью.

2. Способ получения соединений по п. 1, отличающийся тем, что хлорангидрид 1-оксией никотиновой или изоникотиновой кислоты конденсируют с o-, m- или p-аминобензойной кислотой в присутствии акцептора хлористого водорода.